

ВИПУСК 2(76)

УДК :612.176:66.095.62:577.158:616.127-092.9-08:615.225

В. Ткаченко, викладач, А. Шевцова, д-р біол. наук, проф.,
ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", Дніпро, Україна**ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КАРБОНІЛЬНО-ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ЩУРІВ
З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ІШЕМІЄЮ МІОКАРДА ПІД ВПЛИВОМ ДОКСИЦИКЛІНУ**

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найбільш серйозним та загрозливим за негативними наслідками захворюванням у всьому світі. Незважаючи на велику кількість досліджень, біохімічні механізми виникнення ІХС та процесу постінфарктного ремоделювання міокарда до кінця не з'ясовані. Карбонільно-оксидативний стрес (КОС) розглядається як невід'ємний учасник розвитку та прогресування ускладнень у пацієнтів ІХС, тому перспективним напрямом є пошук терапевтичних заходів, що були б здатними до знешкодження проміжних та кінцевих продуктів КОС. Серед таких препаратів розглядаються антиоксиданти флавоноїдної структури, а також інгібітори процесів карбонілювання та глікації білків. Останнім часом з'явилися дослідження стосовно кардіопротекторної дії антибіотика тетрациклінового ряду доксицикліну (ДЦ), у яких доведено його роль як інгібітору процесів протеолізу. Водночас наявність багатозаміщеного фенольного кільця може забезпечити здатність ДЦ до знешкодження вільних радикалів. У цій статті здійснено порівняльний аналіз впливу малих (4,2 мг/кг) і великих (16,8 мг/кг) доз ДЦ з ефектами класичних антиоксидантів корвітину та аміногуанідину на показники КОС та активність ферментів антиоксидантного захисту в крові та субклітинних фракціях серця щурів з експериментальною ішемією міокарда, індукованою комбінованим введенням пітуїтрину та ізадрину. Визначено, що ДЦ виявляє кардіопротекторні властивості, знижуючи утворення продуктів карбонільної і окислювальної модифікації біомолекул ТБК-активних речовин, флуоресціюючих кінцевих продуктів глікації (фКПГ) альдегідфенілгідрозонів (АФГ) та кетонфенілгідрозонів (КФГ), причому більш виражений ефект спостерігається за малих доз цього препарату. Одночасно ДЦ активує ферменти антиоксидантного захисту, передусім глутатіонпероксидазу. Ефекти малих доз ДЦ порівнянні або перевищують дію аміногуанідину й корвітину, що визначає перспективність використання ДЦ у лікуванні постінфарктної серцевої недостатності.

Ключові слова: карбонільно-оксидативний стрес, антиоксидантна система, доксициклін, пітуїтрин-ізадринове ушкодження міокарда.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ), особливо ішемічна хвороба серця (ІХС), є головною причиною смерті у всьому світі: за офіційними даними серед 17,5 мільйона померлих від ССЗ у 2012 році 42,3 % страждали на ІХС [6]. Поточна лікувальна допомога на сучасному рівні дозволяє пережити серцеві напади більшій частині хворих, ніж у минулому, проте багато з тих, хто залишився в живих, і далі страждають на серцеву недостатність і потребують госпіталізації пізніше. Причини серцевої недостатності після серцевого нападу ще остаточно не з'ясовані. Згідно зі спрощеною моделлю патофізіологічного кола прогресування постішемічного ушкодження міокарда надлишок кисню, що надходить у серце після відновлення коронарного кровообігу, призводить до утворення великої кількості активних форм кисню (АФК) і розвитку оксидативного стресу, наслідком чого є ушкодження мембранних ліпідів та функціонально важливих білків кардіоміоцитів [11, 20]. Важливий внесок у патогенез серцевої недостатності вносить також карбонільний стрес, підсилюючи негативні наслідки оксидативного стресу [33]. У зв'язку з цим перспективним напрямом є попередження та лікування ІХС і постішемічного синдрому є пошук препаратів, здатних послаблювати негативний вплив карбонільно-оксидативного стресу на серцевий м'яз.

Аналіз літературних даних свідчить, що кардіопротекторні ефекти антиоксидантів та гіпоглікемізуючих препаратів мають окремі обмеження. Дослідження впливу корвітину, що є водорозчинним аналогом біофлавоноїда кверцетину, показало, що його відновлювача дія після ішемії обумовлена регулюванням активності антиоксидантної системи та зниженням карбонілювання протеїнів [27], але цей препарат відновлює активність антиоксидантних ензимів не в повному обсязі [31]. Класичний гіпоглікемізуючий препарат аміногуанідин знижує кількість кінцевих продуктів глікації в разі тривалого застосування, але має побічну токсичну дію [26]. Останнім часом з'явилися дослідження стосовно кардіопротекторної дії антибіотика тетрациклінового ряду доксицикліну. Попередні результати свідчать про те, що доксициклін знижує постінфарктне ремоделювання лівого шлуночка [18] та проявляє захисний ефект у тваринних моделях серцевої недостатності [29,32], проте його точний молекулярний механізм поки що не-

відомий. Більшою частиною обговорюється здатність цього антибіотика інгібувати матриксні металопротеїнази, що відповідають за процеси ремоделювання серцевого м'яза. Крім цього відзначається різноспрямованість його дії залежно від дози та тривалості застосування [17]. Дані стосовно впливу доксицикліну на показники карбонільно-оксидативного стресу у клітинах постішемізованого міокарда поодинокі та дуже суперечливі. Отже, **метою дослідження** було порівняння впливу різних доз доксицикліну, корвітину та аміногуанідину на показники карбонільно-оксидативного стресу у плазмі та субклітинних фракціях серця щурів з експериментальною ішемією міокарда.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено на білих щурах лінії Вістар. Експериментальне ушкодження міокарда, подібне до гострого перебігу ішемічної хвороби серця людини, моделювали шляхом комбінованого введення ізадрину та пітуїтрину за схемою, що описана нами в попередніх дослідженнях [1]. Щурів було розділено на 6 груп по 10 тварин в кожній групі: Перша група – контрольна – отримувала 0,9 % NaCl; друга група – щури з пітуїтрин-ізадрин-індукованим ушкодженням міокарда (ПІУМ); щурам третьої та четвертої груп після моделювання ПІУМ вводили перорально доксициклін протягом 6 днів у дозі 4,2 мг/кг (Д1) та 16,8 мг/кг (Д2) (РУП "Белмедпрепарати", Республіка Білорусь); у п'ятій групі після ПІУМ застосовували аміногуанідин (АГ) протягом 6 днів у дозі 200 мг/кг (Sigma-AldrichInc, StLouis, MO, USA); у шостій вводили інтраабдомінально корвітин (Борщаківський ХФЗ) протягом 5 днів після ПІУМ за схемою, описаною в попередніх роботах [9]

Функціональний стан міокарда оцінювали наприкінці експерименту за даними електрокардіограми у другому стандартному відведенні за допомогою комп'ютерного кардіографічного комплексу CardioLab2000 ("ХАІ-Медика", Харків). Індекс маси серця (ІМС) розраховували як відсоток маси серця до маси тіла тварин. Виведення тварин з експерименту здійснювали відповідно до вимог Міжнародної конвенції з правил гуманного поводження з дослідними тваринами та етичним кодексом МОЗ України, використовуючи як знеболювальний препарат тіопентал натрію (40 мг/кг).

Для біохімічного аналізу було використано плазму, еритроцити та клітинні фракції серця експериментальних тварин. Цитозольну, ядерну та мітохондріальну фракції отримували шляхом диференційного центрифугування за стандартною схемою з урахуванням особливостей структури серця [5,7]. Відміте від крові охолодженим 0,9 % NaCl серце гомогенізували у 0,05 М трис-HCl буфері, рН 7,2 (співвідношення тканина/буфер = 1:5), центрифугували при 4 °С протягом 10 хвилин при 600 g. Осад (P1) ресуспендували у 2 частинах такого ж буфера з додаванням інгібіторів протеолізу, центрифугували протягом 15 хв при 15000 g, отриманий супернатант містив ядерну фракцію. Для отримання цитозольної та мітохондріальної фракцій супернатант S1 центрифугували при 15000 g протягом 15 хв, надосадову рідину (S2) відбирали як цитозольну фракцію, а осад P2 ресуспендували у буфері з інгібіторами (1:1), центрифугували 15 хв. при 15000 g і S3 відбирали як фракцію мітохондріальних білків.

Ступінь карбонільно-окисативного стресу (КОС) оцінювали за визначенням ТБК-активних речовин (ТБКАР) [8], рівнем флуоресціюючих кінцевих продуктів глікації (фКПГ) [12], а також показників окислювальної модифікації білка – альдегідфенілгідразонів (АФГ) та кетонфенілгідразонів (КФГ) [4]. Активність антиоксидантних ензимів: супероксиддисмутизи (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) оцінювали за загальноприйнятими методами, що були описані в попередніх дослідженнях [9,31]. Рівень глюкози та активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) вимірювали за використанням тест-систем ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика". Загальний вміст білка оцінювали методом Бредфорд [16].

Результати оброблялися за допомогою програми Microsoft Excel, 2007 та програмного продукту Statistica 6.0. Для порівняння результатів використовували U-критерій Манна-Уїтні для малих груп, рівень відмін-

ностей розглядався як статистично значущий за ймовірності помилки $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Після введення пітуїтрину та ізадрину у щурів другої групи спостерігали значні зміни ЕКГ, що є характерними для ішемічного ушкодження міокарда: підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) на 17 % від щодо контрольної групи, елевацію ST сегменту, зменшення амплітуди та розширення QRS. У тварин цієї групи відбувалося підвищення індексу маси серця (ІМС) на 13 %, що свідчить про незначну гіпертрофію, зумовлену, скоріше за все, початковими стадіями ремоделювання міокарда. Застосування доксицикліну призвело до зниження ЧСС: у третій групі цей показник повернувся до норми і склав $343,8 \pm 7,5 \text{ хв}^{-1}$, у четвертій – $353,6 \pm 6,2 \text{ хв}^{-1}$. Застосування доксицикліну у дозі 4,2 мг/кг призвело до зниження ІМС, а за використання аміногуанідину та високих доз доксицикліну ІМС, навпаки, залишався високим і перевищував такі параметри контрольної групи на 19 % та 12 % відповідно. Отже, низькі дози доксицикліну проявляють виражений відновлювальний ефект на фізіологічний стан та функції серцевого м'яза після експериментально набутої ішемії міокарда.

Результати біохімічного аналізу плазми крові експериментальних тварин наведено в табл. 1. Як видно з наведених даних, введення пітуїтрину та ізадрину за обраною нами схемою супроводжувалося розвитком карбонільно-окисативного стресу: вірогідним ($p \leq 0,001$) підвищенням вмісту ТБКАР, ранніх (АФГ) та пізніх (КФГ) карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення, а також фКПГ. Ці зміни спостерігались на тлі підвищеного рівня АсАТ ($p \leq 0,001$) та глюкози ($p \leq 0,05$), що свідчить про ураження серцевого м'яза після ПІУМ та незначну гіперглікемізуючу дію аналога антидіуретичного гормону пітуїтрину.

Таблиця 1. Показники карбонільно-окисного стресу, активність аспартатамінотрансферази та концентрація глюкози в плазмі крові експериментальних тварин ($M \pm m$, $n = 10$)

Показники	Контроль	ПІУМ	ПІУМ + Д1	ПІУМ + Д2	ПІУМ + АГ	ПІУМ + К
ТБК-активні речовини [нмоль/мл]	0,74±0,09	2,09±0,11***	1,06±0,14***§§	1,28±0,18***§§§	0,64±0,09§§§	1,06±0,09***§§§
АФГ [мкмоль/мл]	1,571±0,08	2,19±0,11***	1,45±0,13§§§§	1,62±0,17§	1,72±0,24	1,88±0,06***
КФГ [мкмоль/мл]	1,46±0,11	1,71±0,07***	1,41±0,05§	1,54±0,17*	1,33±0,21§§	1,54±0,08***
фКПГ [мг/мл]	0,07±0,003	0,09±0,004***	0,07±0,01§§§§	0,08±0,01§	0,07±0,01§§§§	0,08±0,002***
АсАТ [мккат/л]	0,49±0,03	0,64±0,01***	0,56±0,02§§§§	0,51±0,03§§§§	0,49±0,04§§	0,57±0,02§§
Глюкоза [ммоль/мл]	4,71±0,57	6,03±0,63*	6,98±0,36**	6,32±0,56*	5,02±0,28§§	4,91±0,29§

ПІУМ – пітуїтрин-ізадринове ушкодження міокарда, Д1 – доза доксицикліну 4,2 мг/кг, Д2 – доза доксицикліну 16,8 мг/кг, АГ – аміногуанідин, К – корвітин, АФГ – альдегідфенілгідразони, КФГ – кетонфенілгідразони, фКПГ – кінцеві продукти глікації.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ – щодо групи контролю; § $p \leq 0,05$, §§ $p \leq 0,01$, §§§ $p \leq 0,001$ – щодо групи з ПІУМ.

Після застосування доксицикліну спостерігалось вірогідне зниження показників КОС порівняно з групою ПІУМ, причому ступінь змін залежала від дози препарату. У дозі Д1 рівень АФГ знижувався у 1,5 раза, КФГ – у 1,2 раза; ТБКАР – у 2 рази стосовно контролю. Подібні зміни, хоча й значно менші, відбувалися і в разі застосування дози Д2. Слід зазначити, що рівень кінцевих продуктів знижувався до значень норми, хоча вміст глюкози був підвищений. Отже, доксициклін знижує ступінь карбонільно-окисативного стресу, не впливаючи на рівень глікемії. Дані літератури стосовно впливу доксицикліну на показники КОС поодинокі і дуже суперечливі. В одних роботах доводиться токсична дія цього препарату на ракові клітини і обговорюється його здатність активувати окисативний стрес, апоптоз та загибель ракових клітин [30, 36], а в інших дослідженнях, навпаки, доводиться захисна дія доксицикліну, що зумовлена зниженням окисативного стресу [15, 19]. Однак у всіх дослідженнях розглядається вплив доксицикліну на показники окисної модифікації без урахуван-

ня процесів карбонілювання та глікації білків. На наш погляд, зниження активності цих процесів під дією доксицикліну є одним з ключових моментів кардіопротекторної дії цього антибіотика. Порівняння дії доксицикліну з ефектами аміногуанідину та корвітину показало, що його малі дози проявляють більш значну дію на рівень ранніх продуктів карбонілювання, ніж зазначені антиоксиданти, хоча пізні продукти карбонілювання (КФГ) та кінцеві продукти глікації (фКПГ) були більш чутливі до дії аміногуанідину. Такий результат пов'язаний з механізмом дії аміногуанідину, що є похідним гідразину. За дослідженням Sho-ichi Yamagishi та ін. доведено, що АГ здатний захоплювати α -дикарбонільні сполуки і таким чином блокувати подальші реакції з аміногрупами білків, утворення КПГ і перехресні зшивки в молекулах колагену [34].

Враховуючи, що зниження рівня КОС може бути наслідком дії антиоксидантної системи, було здійснено аналіз активності СОД, каталази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази (табл. 2).

Таблиця 2. Активність ензимів системи антиоксидантного захисту в крові експериментальних тварин
($M \pm m$, $n = 10$)

Групи тварин Показники	Контроль	ПІУМ	ПІУМ + Д1	ПІУМ + Д2	ПІУМ + АГ	ПІУМ + К
Супероксидисмутаза [нг/мл/Нв] у гемолізаті еритроцитів	8,01±0,44	9,10±0,90	8,09±1,38	10,05±1,54	8,34±0,55	5,95±0,76*§
Глутатіонпероксидаза [МО/г Нв] у гемолізаті еритроцитів	83,42±7,16	123,29±7,90***	140,98±14,03***	150,35±6,98***	130,05±6,91***	143,61±2,24 ***§
Глутатіонредуктаза [МО/г Нв] у гемолізаті еритроцитів	2,36±0,68	1,69±0,23	2,31±0,88	1,76±0,61	1,99±0,61	1,87±0,16
Каталаза у плазмі [МО/л]	7,25±0,81	2,67±0,46**	4,32±0,21*	3,27±0,03**	3,81±0,04*	5,02±0,58*§§§
Індекс окисного стресу	0,008	0,016	0,007	0,008	0,005	0,007

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ – щодо групи контролю; § $p \leq 0,05$, §§ $p \leq 0,01$ – щодо групи з ПІУМ.

За отриманими даними в еритроцитах щурів з ПІУМ було незначне підвищення рівня СОД та зростання активності ГП на тлі незначного зниження ГР. Несподіваним було різке зниження активності каталази в плазмі крові. Відомо, що активність глутатіонпероксидази превалює над іншими ферментами антиоксидантного захисту за високої швидкості утворення перекису водню, а каталаза виявляє захисну дію за низької швидкості утворення цього окисника [24]. Отже, отримані нами результати свідчать про високу швидкість утворення перекису водню за умов ПІУМ. Слід також зазначити, що зниження активності каталази може бути наслідком неферментативної глікації цього ферменту, яка пов'язана з окисативним стресом [14].

Застосування доксицикліну в дозі Д1 призвело до нормалізації активності ГР та СОД у еритроцитах, підвищення рівня каталази у 2 рази порівняно з групою ПІУМ. Активність ГП у цій групі збільшилась на 70 % та 14 % порівняно з контрольною групою та групою ПІУМ відповідно. Для дози Д2 аналогічні розрахунки становили 22 % та 85 %, а в разі застосування аміногуанідину та корвітину зростання активності ГП стосовно контролю становило 57 % та 72 % відповідно. Отже, є всі підстави стверджувати, що доксициклін активує один з найважливіших ферментів антиоксидантного захисту – глутатіонпероксидазу. До цього часу кардіопротекторну дію доксицикліну пов'язували здебільшого з його здатністю пригнічувати активність MMP2 та MMP9, які приймають участь у деградації міжклітинного матриксу [22]; знижуючи таким чином процеси ремоделювання та фіброзування у серцевому м'язі [18, 37], але дані щодо активації ГП під дією доксицикліну в науковій літературі відсутні. Антиоксидантні властивості доксицикліну підтверджуються розрахунком індексу окисного стресу (ІОС), що запропонований S. K. Jaiswal [23], за такою формулою: $ІОС = ТБКАР / \text{рівень} (СОД + ГП + ГР)$. Як видно з табл. 2, значення ІОС в групі тварин з ПІУМ у 2 рази перевищувало норму, а в разі застосування антиоксидантів та доксицикліну поверталось до нормальних значень, причому, результати групи 3, де застосовували доксициклін у малих дозах збігалися з такими групи 6, що приймала корвітин – класичний антиоксидант. Найбільш суттєве зниження було в групі 5, у якій застосовували аміногуанідин, що пояснюється його впливом не тільки на окисні, але й на карбонільні радикали.

Дослідження показників КОС у клітинних фракціях серцевого м'яза експериментальних тварин показало,

що за умов ПІУМ рівень ТБКАР, фКПГ та ОМБ збільшується у всіх фракціях. Найбільш значуще підвищення спостерігалось у цитоплазматичній фракції для АФГ та КФГ (рис. 1С), причому рівень ранніх форм ОМБ, а саме АФГ, збільшувався більшою мірою, ніж пізніх, тобто КФГ. У ядерній фракції зміни АФГ та КФГ були недостовірними. Отримані результати не суперечать літературним даним, згідно з якими під впливом стресу в організмі тварин різного віку відбувається зменшення активності ферментів катаболізму ендогенних альдегідів в різних тканинах і їхніх субклітинних фракціях [2,3], що призводить до ендогенної інтоксикації і розвитку патологічного стану [10]. На відміну від показників ОМБ, рівень флуоресціюючих кінцевих продуктів глікації більше зростає у ядерній фракції, що може пояснюватись додатковим внеском ДНК-флуоресценції. Слід зазначити, що у мітохондріальній фракції було зафіксовано лише незначне підвищення ТБКАР. За даними літератури, саме в мітохондріях утворюється найбільша кількість вільних радикалів у разі патологічних станів, і вони є найбільш чутливими до окисного стресу [28]. З іншого боку, окисний стрес призводить до фрагментації мітохондрій, порушенню структури та проникності їхніх мембран [25], що може частково пояснювати слабку реакцію на ТБКАР у мітохондріальній фракції.

Під впливом доксицикліну спостерігались різноспрямовані зміни досліджуваних показників. За дією малих доз цього препарату визначалось зменшення продуктів окисної модифікації та кінцевих продуктів глікації, в основному, в ядерній фракції, а за високих доз різко знижувався рівень АФГ та КФГ в цитозолі, причому, ефекти низьких доз доксицикліну на ці параметри були схожі з дією аміногуанідину. Зміни ТБКАР у всіх субклітинних фракціях серця під дією високих доз цього антибіотика співпали зі змінами, що спостерігались за дії корвітину. (рис. 1А). Слід зазначити, що доксициклін має багатозаміщене фенольне кільце з багатьма гідроксильними групами, тобто за будовою він частково схожий з антиоксидантом кверцетином, що є діючою речовиною корвітину. Така структура може бути ключем до здатності доксицикліну нейтралізувати вільні радикали. Було показано, що реакція фенольного кільця з вільним радикалом породжує фенольний радикал, який стає відносно стабільним і неактивним [21]. Саме цим пояснюється знайдене нами повернення до нормальних значень рівня ТБКАР у цитозольній фракції під дією високих доз доксицикліну.

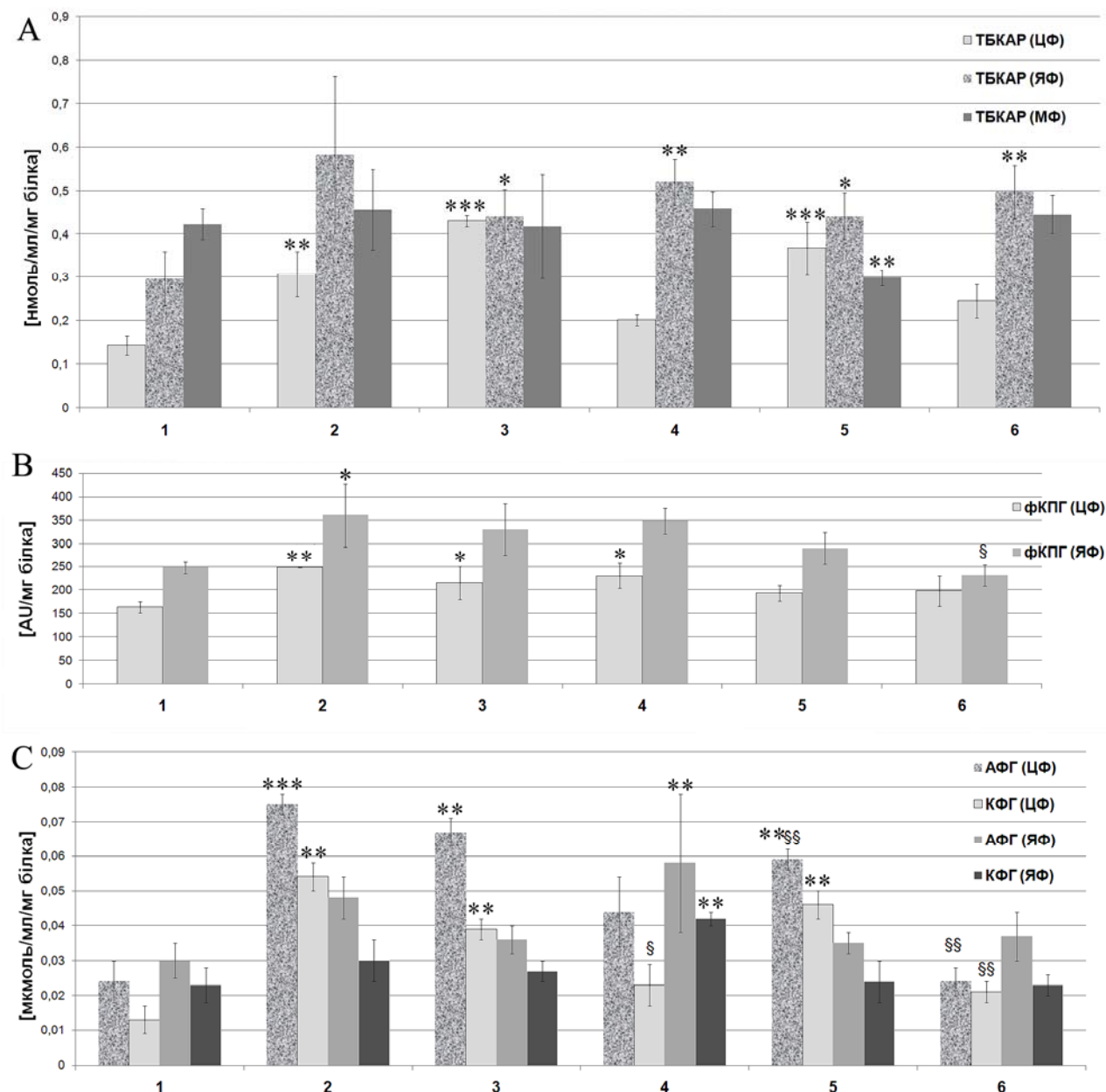


Рис. 1. Рівень ТБКАР (А), фКПГ (В) та показники ОМБ (С) у субклітинних фракціях серця за впливу доксицикліну та антиоксидантів ($M \pm m$, $n = 10$)

1 – контрольна група, 2 – щури з ПІУМ; 3 – ПІУМ + Д1, 4 – ПІУМ + Д2; ПІУМ + АГ; ПІУМ + К; АФГ – альдегідфенілгідразони, КФГ – кетонфенілгідразони, фКПГ – кінцеві продукти глікації; ЦФ – цитозольна, ЯФ – ядерна, МФ – мітохондріальна фракції; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ – щодо групи контролю; § $p \leq 0,05$, §§ $p \leq 0,01$ – щодо групи з ПІУМ.

Підсумовуючи результати дослідження, можна зробити такі висновки. Доксициклін проявляє кардіопротекторну дію у щурів з пітуїтрин-ізадриним ушкодженням міокарда, знижуючи утворення продуктів окисної та карбонільної модифікації білків і активуючі ферменти антиоксидантного захисту, передусім глутатіонпероксидазу. Ефект дії доксицикліну залежить від дози: в дозі 4,2 мг/кг він має більш виражені антиоксидантні властивості, ніж у разі застосування дози 16,8 мг/кг, причому ефекти його низьких доз порівнянні або перевищують такі за дії аміногуанідину і корвітіну. Згідно з отриманими результатами, доксициклін може бути перспективним препаратом для лікування постінфарктної серцевої недостатності.

Список використаних джерел:

1. Фармакологическая коррекция нарушений в сопряженных системах NO-свободные тиолы при экспериментальном инфаркте миокарда с помощью метаболитотропного кардиопротектора "лизиний" / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко и др. // Экспериментальная и клиническая физиология и биохимия. – 2012. – № 2. – С. 7–11.
2. Грабовецкая Е. Активность ферментов утилизации альдегидов в сердце крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе / Е. Р. Грабовецкая, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 99–104.
3. Давыдов В. Карбонильный Стресс как неспецифический фактор патогенеза / В. В. Давыдов, А. И. Божков // Журн. НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 25–34.
4. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов и др. // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
5. Егорова М. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: современные методические примеры / М. В. Егорова,

- C. A. Afanas'ev // Сибирский мед журнал. – 2011. – Т. 26, № 1, Вып 1. – С. 22–28.
6. Коваленко В. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Дод. 3. – С. 5–13.
7. Влияние цитозольной фракции кардиомиоцитов и липополисахарида на функцию моноцитов / В. Г. Матвеева, А. С. Головкин, М. Н. Чернова, И. В. Кудрявцев и др. // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 5. – С. 439–448.
8. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гемостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС / Л. М. Овсяннікова, С. М. Альохіна, О. В. Дробінська та ін. // Методичні рекомендації. – К.: Вид. "Чорнобильінтерінформ". – 1999. – 18 с.
9. Ткаченко В. Вплив еплеренону на фізіологічні параметри та ступінь карбонільно-окислювального стресу у щурів з експериментальним ушкодженням міокарда / В. А. Ткаченко // Український біофармацевтичний журнал. – 2018. – № 2. – С. 4–12.
10. Федоров С. В. Корекція ендогенної інтоксикації при серцевій недостатності / С. В. Федоров // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4(47). – С. 66–68.
11. Шарафеев А. Реперфузионные повреждения при остром инфаркте миокарда / А. Шарафеев, В. А. Баязитова // Дневник Казанской медицинской школы, Клиническая и экспериментальная медицина. – 2017. – Вып. 4(16). – С. 49–54.
12. Спосіб визначення флуоресціюючих кінцевих продуктів глікації у плазмі крові. Пат. 116929 UA, МПК G 01 N 1/00, 21/39, 21/64, 33/49 / А. І. Шевцова, В. А. Ткаченко, О. А. Коваль та ін. // Заявл. 21.12.2016; опубл. 12.06.2017, Бюл. № 11.
13. Quercetin as a finer substitute to aminoguanidine in the inhibition of glycation products / J. Ashraf, U. Shahab, S. Tabrez et al. // Int J Biol Macromol. – 2015. – Vol. 77. – P. 188–92. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.03.021.
14. Catalase, at target of glycation damage in rat liver mitochondria with aging / H. Bakala, M. Hamelin, J. Mary et al. // Biochim Biophys Acta. – 2012. – Vol. 1822(10). – P. 1527–34.
15. L-NAME improves doxycycline and ML-7 cardioprotection from oxidative stress / I. Bil-Lula, A. Krzywonos-Zawadzka, J. Sawicka et al. // Front Biosci (Landmark Ed). – 2018. – Vol. 23. – P. 298–309.
16. Bradford M. M. A rapid and sensitive for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M. M. Bradford // Analytical Biochemistry. – 1976. – Vol. 72. – P. 248–254.
17. Combined subthreshold dose inhibition of myosin light chain phosphorylation and MMP-2 activity provides cardioprotection from ischemic/reperfusion injury in isolated rat heart / V. Cadete, J. Sawicka, L. Bekar, G. Sawicki // Br. J. Pharmacol. – 2013. – Vol. 170(2). – P. 380–90. doi: 10.1111/bph.12289.
18. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIPTOP trial / G. Cerisano, P. Buonamici, R. Valenti et al. // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35(3). – P. 184–91. doi: 10.1093/eurheartj/ehu240.
19. Protective outcomes of low-dose doxycycline on renal function of Wistar rats subjected to acute ischemia/reperfusion injury / A. Cortes, S. Gonzalez, L. Rioja et al. // Biochim Biophys Acta. – 2018. – Vol. 1864(1). – P. 102–114. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.10.005.
20. Csányi G. Oxidative Stress in Cardiovascular Disease / G. Csányi, F. J. Jr. Miller // International Journal of Molecular Sciences. – 2014. – Vol. 15(4). – P. 6002–6008. doi:10.3390/ijms15046002.
21. Hepatoprotective and anti-tumor effects of targeting MMP-9 in hepatocellular carcinoma and its relation to vascular invasion markers / M. Elewa, M. Al-Gayyari, M. Schaalan et al. // Clin Exp Metastasis. – 2015. – Vol. 32(5). – P. 479–93. doi: 10.1007/s10585-015-9721-6.
22. Effects of Doxycycline on Cx43 Distribution and Cardiac Arrhythmia Susceptibility of Rats after Myocardial Infarction / Xi-zhen Fana, Hong-jun Zhu, Xu Wu, Ji Yan et al. // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2014. – Vol. 13(2). – P. 613–621. PMID: PMC4157037.
23. Curcumin Mediated Attenuation of Carbofuran Induced Oxidative Stress in Rat Brain [Electronic resource] / S. Jaiswal, A. Sharma, K. Vivek et al. // Biochemistry Research International. – 2016. – Vol. 2016, № 7637931. – 7 p. – Access mode : <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7637931>.
24. Kazimiro V. Antioxidant system and its functioning in the human body / V. K. Kazimiro, V. I. Maltsev // Healthy Ukraine. – 2006. – Vol. 98. – P. 21–24.
25. Marin-Garcia J. Mitochondria in heart failure: the emerging role of mitochondrial dynamics / J. Marin-Garcia, A. Akhmedov, G. Moe // Heart Fail Rev. – 2013. – Vol. 18(4). – P. 439–56. doi: 10.1007/s10741-012-9330-2.
26. Aminoguanidine inhibits ventricular fibrosis and remodeling process in isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts by suppressing ROS and MMPs / A. Parthasarathy, V. Gopi, K. Devi, N. Balaji et al. // Life sci. – 2014. – Vol. 118(1). – P. 15–26. doi: org/10.1016/j.lfs.2014.09.030.
27. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent / R. Patel, B. Mistry, S. Shinde, R. Syed et al. // Eur J Med Chem. – 2018. – Vol. 155. – P. 889–904. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.06.053.
28. Sawyer D. Mitochondrial oxidative stress in heart failure: "oxygen wastage" revisited / D. Sawyer, W. Colucci // Circ Res. – 2000. – Vol. 86(2). – P. 119–20. PMID:10666404.
29. Smith J. Protective effects of doxycycline in mesenteric ischemia and reperfusion / J. Smith, W. Gabler // Res Commun Mol Pathol Pharmacol. – 1995. – Vol. 88(3). – P. 303–15. PMID:8564386.
30. Induction of Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage by Antibiotic Drug Doxycycline Enhances the Responsiveness of Glioblastoma to Chemotherapy / Q. Tan, X. Yan, L. Song, H. Yi et al. // Med Sci Monit. – 2017. – Vol. 23. – P. 4117–4125. PMID: 28842551. PMID: PMC5584825.
31. The cardio- and neuroprotective effects of Corvitan and 2-oxoglutarate in rats with pituitrin-isoproterenol-induced myocardial damage [Electronic resource] / V. Tkachenko, Y. Kovalchuk, N. Bondarenko et al. // Hindawi. – 2018. – № 9302414. – Access mode : <https://www.hindawi.com/journals/bri/ai/p/9302414/>
32. Chronic doxycycline exposure accelerates left ventricular hypertrophy and progression to heart failure in mice after thoracic aorta constriction / L. Vinet, P. Rouet-Benzineb, X. Marniquet, N. Pellegrin et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2008. – Vol. 295(1). – P. H352-60. doi:10.1152/ajpheart.01101.2007.
33. The role of advanced glycation end-products and their receptor on outcome in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / S. Willemsen, J. Hartog, D. Veldhuisen, A. Voors // American heart journal. – 2012. – Vol. 164(5). – P. 742–749. e3. doi:10.1016/j.ahj.2012.07.027.
34. Inhibitors of Advanced Glycation End Products (AGEs): Potential Utility for the Treatment of Cardiovascular Disease / S. Yamagishi, K. Nakamura, T. Matsui et al. // Cardiovascular Therapeutics. – 2008. – Vol. 26. – P. 50–58. doi: 10.1111/j.1527-3466.2007.00038.x.
35. Enhancement of glyoxalase 1, a polyfunctional defense enzyme, by quercetin in the brain in streptozotocin-induced diabetic rats / X. Zhu, Y. Cheng, Q. Lu et al. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. – 20018. doi: 10.1007/s00210-018-1543-z. PMID: 30062553.
36. Doxycycline inhibits proliferation and induces apoptosis of both human papillomavirus positive and negative cervical cancer cell lines / Y. Zhao, X. Wang, L. Li, C. Li // Can J Physiol Pharmacol. – 2016. – Vol. 94(5). – P. 526–33. doi: 10.1139/cjpp-2015-0481.
37. Doxycycline ameliorates aggregation of collagen and atrial natriuretic peptide in murine post-infarction heart / H. Zhu, X. Sun, D. Wang et al. // Eur J Pharmacol. – 2015. – Vol. 754. – P. 66–72. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.02.026.

References:

15. Bil-Lula I., Krzywonos-Zawadzka A., Sawicka J., Bialy D. et al. L-NAME improves doxycycline and ML-7 cardioprotection from oxidative stress. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23:298–309.
16. Bradford M. A rapid and sensitive for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M. M. Bradford // *Analytical Biochemistry*. 1976;72:248–254.
17. Cadete V., Sawicka J., Bekar L., Sawicki G. Combined subthreshold dose inhibition of myosin light chain phosphorylation and MMP-2 activity provides cardioprotection from ischaemic/reperfusion injury in isolated rat heart. *Br J Pharmacol*. 2013;170(2):380–90. doi: 10.1111/bph.12289.
18. Cerisano G., Buonamici P., Valenti R., Sciagra R. et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(3):184–91. doi: 10.1093/eurheartj/ehu420.
19. Cortes A., Gonsalez S., Rioja L., Oliveira S. et al. Protective outcomes of low-dose doxycycline on renal function of Wistar rats subjected to acute ischemia/reperfusion injury. *Biochim Biophys Acta*. 2018; 1864(1):102–114. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.10.005
20. Csányi G., Miller F. Oxidative Stress in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(4):6002–6008. doi:10.3390/ijms15046002.
21. Elewa M., Al-Gayyar M., Schaal M., Abd El Galil K. et al. Hepatoprotective and anti-tumor effects of targeting MMP-9 in hepatocellular carcinoma and its relation to vascular invasion markers. *ClinExp Metastasis*. 2015;32(5):479–93. doi: 10.1007/s10585-015-9721-6.
22. Xi-zhen Fana, Hong-jun Zhu, Xu Wu, Ji Yan, Jian Xu, De-guo Wang. Effects of Doxycycline on Cx43 Distribution and Cardiac Arrhythmia Susceptibility of Rats after Myocardial Infarction. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;13(2):613–621. PMID: PMC4157037
23. Jaiswal S., Sharma A., Vivek K., Singh R., Sharma B. Curcumin Mediated Attenuation of Carbofuran Induced Oxidative Stress in Rat Brain. *Biochemistry Research International*. 2016;2016:7637931. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7637931>.
24. Kazimiro V., Maltsev V. Antioxidant system and its functioning in the human body. *Health Ukraine*. 2006;98:21–24.
25. Marin-Garcia J., Akhmedov A., Moe G. Mitochondria in heart failure: the emerging role of mitochondrial dynamics. *Heart Fail Rev*. 2013;18(4):439–56. doi: 10.1007/s10741-012-9330-2.
26. Parthasarathy A., Gopi V., Devi K. et al. Aminoguanidine inhibits ventricular fibrosis and remodeling process in isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts by suppressing ROS and MMPs. *Life sci*. 2014;118(1):15–26. doi.org/10.1016/j.lfs.2014.09.030.
27. Patel R., Mistry B., Shinde S., Syed R. et al. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *Eur J Med Chem*. 2018;155:889–904. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.06.053.
28. Sawyer D., Colucci W. Mitochondrial oxidative stress in heart failure: "oxygen wastage" revisited. *Circ Res*. 2000;86(2):119–20. PMID:10666404
29. Smith J., Gabler W. Protective effects of doxycycline in mesenteric ischemia and reperfusion. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1995;88(3):303–5. PMID:8564386.
30. Tan Q., Yan X., Song L., Yi H., Li P. et al. Induction of Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage by Antibiotic Drug Doxycycline Enhances the Responsiveness of Glioblastoma to Chemotherapy. *Med Sci Monit*. 2017;23:4117–4125. PMID: 28842551. PMID: PMC5584825.
31. Tkachenko V., Kovalchuk Y., Bondarenko N. et al. The cardio- and neuroprotective effects of Corvitan and 2-oxoglutarate in rats with pituitrin-isoproterenol-induced myocardial damage. *Hindawi*. 2018; 9302414. <https://www.hindawi.com/journals/bri/aip/9302414/>
32. Vinet L., Rouet-Benzineb P., Marquet X., Pellegrin N. et al. Chronic doxycycline exposure accelerates left ventricular hypertrophy and progression to heart failure in mice after thoracic aorta constriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(1):H352–60. doi:10.1152/ajpheart.01101.2007.
33. Willemsen S., Hartog J., Veldhuisen D., Voors A. The role of advanced glycation end-products and their receptor on outcome in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *American heart journal*. 2012;164(5):742–749.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2012.07.027.
34. Yamagishi S. Inhibitors of Advanced Glycation End Products (AGEs): Potential Utility for the Treatment of Cardiovascular Disease / S. Yamagishi, K. Nakamura, T. Matsui et al. // *Cardiovascular Therapeutics*. 2008;26:50–58. doi: 10.1111/j.1527-3466.2007.00038.x.
35. Zhu X., Cheng Y., Lu Q. et al. Enhancement of glyoxalase 1, a polyfunctional defense enzyme, by quercetin in the brain in streptozotocin-induced diabetic rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 20018. doi: 10.1007/s00210-018-1543-z. PMID:30062553.
36. Zhao Y., Wang X., Li L., Li C. Doxycycline inhibits proliferation and induces apoptosis of both human papillomavirus positive and negative cervical cancer cell lines. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(5):526–33. doi: 10.1139/cjpp-2015-0481.
37. Zhu H., Sun X., Wang D., Hu N., Zhang Y. Doxycycline ameliorates aggregation of collagen and atrial natriuretic peptide in murine post-infarction heart. *Eur J Pharmacol*. 2015;754:66–72. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.02.026.

Надійшла до редколегії 15.08.2018

Отримано виправлений варіант 17.09.2018

Підписано до друку 17.09.2018

Received in the editorial 15.08.2018

Received a revised version on 17.09.2018

Signed in the press on 17.09.2018

В. Ткаченко, препод., А. Шевцова, д-р биол. наук, проф.
ГУ "Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины", Днепро, Украина

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРБОНИЛЬНО-ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА ПОД ВЛИЯНИЕМ ДОКСИЦИКЛИНА

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) во всем мире является наиболее серьезным заболеванием, которое сопровождается осложнениями и часто приводит к смерти. Несмотря на большое количество исследований, биохимические механизмы возникновения ИБС и процесса постинфарктного ремоделирования миокарда до конца не выяснены. Карбонильно-оксидативный стресс (КОС) рассматривается как важный участник развития и прогрессирования осложнений у пациентов ИБС, поэтому перспективным направлением является поиск терапевтических мероприятий, направленных на обезвреживание промежуточных и конечных продуктов КОС. Среди таких препаратов рассматриваются антиоксиданты флавоноидной структуры, а также ингибиторы процессов карбонилирования и гликации белков. В последнее время появились исследования, посвященные кардиопротекторным эффектам антибиотика тетрациклинового ряда доксициклина (ДЦ), в которых доказана его роль как ингибитора процессов протеолиза. В то же время наличие многозамещенного фенольного кольца в молекуле ДЦ может способствовать обезвреживанию свободных радикалов. В данной статье проведен сравнительный анализ влияния малых (4,2 мг/кг) и больших (16,8 мг/кг) доз ДЦ с эффектами классических антиоксидантов корвитина и аминогуанидина на показатели КОС и активность ферментов антиоксидантной защиты в крови и субклеточных фракциях сердца крыс с экспериментальной ишемией миокарда, индуцированной комбинированным введением питуитрина и изадрина. Установлено, что ДЦ проявляет кардиопротекторные свойства, снижая образование продуктов карбонильной и окислительной модификации биомолекул ТБК-активных веществ, флуоресцирующих конечных продуктов гликации (фКПГ) альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФХ), причем более выраженный эффект наблюдается при действии низких доз этого препарата. Одновременно ДЦ активирует ферменты антиоксидантной защиты, в первую очередь, глутатионпероксидазы. Эффекты низких доз ДЦ сопоставимы или превышают действие аминогуанидина и корвитина, что определяет перспективность использования ДЦ в лечении постинфарктной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: карбонильно-оксидативный стресс, антиоксидантная система, доксициклин, питуитрин-изадриновое повреждение миокарда.

V. Tkachenko, assist., A. Shevtsova, Dr. Sc. Prof.
SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

CHANGES OF PARAMETERS OF CARBONYL-OXIDATIVE STRESS IN RATS WITH EXPERIMENTAL MYOCARDIAL ISCHEMIA UNDER THE INFLUENCE OF DOXYCYCLINE

Heart diseases, especially acute myocardial infarction (AMI), belong to the most severe illnesses that often lead to death. Despite a large number of studies, the biochemical mechanisms of AMI and post-infarction myocardial remodeling are poorly understood. Carbonyl-oxidative stress (COS) is one of the more important triggers of the post-infarction complications in these patients, so the neutralizing of the intermediates and final products of COS are a perspective direction in the treatment of AMI. Flavonoid antioxidants as well as inhibitors of carbonylation and glycation of proteins shown the cardioprotective effects but their use have some limitations. Recently, new studies have appeared concerning the cardioprotective action of the doxycycline (DC). This tetracycline antibiotic can inhibit matrix metalloproteinases and proteolysis in extracellular matrix. At the same time, the presence of a multiple-substituted phenol ring can provide the ability of DC to neutralize free

radicals, so we hypothesized that it can inhibit the COS. This article compares the effects of small (4,2 mg/kg) and of large (16.8 mg/kg) doses of DC with the effects of classical antioxidants, corvutin and aminoguanidine. The COS-markers and activity of antioxidant enzymes were determined in the blood and subcellular heart fractions of the rats with pituitrin-isoproterenol-induced myocardial damage. It has been established that DC exhibits cardioprotective properties, reducing the formation of products of carbonyl and oxidative modification of biomolecules TBA-active substances, fluorescent end products of glycation (fAGE), aldehyde phenylhydrazones (AFH) and ketone phenylhydrazones (CPH), and a more pronounced effect was shown for the low doses of this drug. Simultaneously, the DC activates enzymes of antioxidant protection, first of all, glutathione peroxidase. Effects of small doses of DC are comparable or exceed the action of aminoguanidine and corvutin, so DC can be useful in the treatment of postinfarction heart failure.

Key words: carbonyl-oxidative stress, antioxidant system, doxycycline, pituitrin-isoproterenol myocardial damage.

УДК 571.27

Є. Гурмач, асп., М. Рудик, канд. біол. наук,
В. Святецька, інж. 1-ї кат., Л. Сквіка, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ФАГОЦИТІВ ЩУРІВ ІЗ ГЛІОМОЮ С6

Гліоми – це пухлини центральної нервової системи, які походять з трансформованих нейрональних стовбурових клітин або клітин-попередників. У пацієнтів з гліомою розвивається глибока локальна і генералізована імуносупресія, котра є відмітною характеристикою цього захворювання. Клітини гліоми виділяють численні хемокини, цитокіни та фактори росту, що сприяють інфільтрації пухлини різними клітинами: астроцитами, перицитами, ендотеліальними клітинами, циркулюючими клітинами-попередниками та низкою імунних клітин, таких як мікроглія, периферичні макрофаги, мієлоїдні супресорні клітини (MDSC), CD4⁺ Т-клітини та Т-регуляторні клітини. На ранніх стадіях росту злоякісного новоутворення циркулюючі фагоцити рекрутуються у ділянку пухлинного росту, де під впливом екзосом, що виділяються стовбуровими пухлинними клітинами, набувають пропухлинного функціонального профілю і далі повертаються у циркуляцію й ініціюють системну імуносупресію. Взаємозв'язок між локальною і системною імуносупресією в умовах росту на ранніх чи пізніх стадіях цієї злоякісної пухлини практично не досліджений і потребує поглибленого вивчення функціональних та фенотипових характеристик циркулюючих клітин імунної системи. Метою цієї роботи було визначити фенотипово-функціональні характеристики циркулюючих фагоцитів у щурів з гліомою С6. Істотні зміни функціональних характеристик циркулюючих фагоцитів спостерігаються на пізніх стадіях росту гліоми С6. Визначено, що пізні стадії розвитку гліоми С6 у щурів асоціюються зі змінами функціональних характеристик моно- та поліморфнонуклеарних фагоцитів периферичної крові: зниженням оксидативного метаболізму, посиленням фагоцитарної активності в поєднанні зі збільшенням експресії фенотипового маркера альтернативної поляризації CD206. Загалом зазначені характеристики властиві альтернативно поляризованим фагоцитам, які можуть бути основним джерелом формування системної та локальної імуносупресії за розвитку злоякісних гліом.

Ключові слова: циркулюючі фагоцити, гліома, реактивні форми кисню, фагоцитоз.

Вступ. Гліома є найбільш поширеною первинною пухлиною головного мозку з високим рівнем летальності: середня виживаність пацієнтів з цією онкологічною патологією становить 12–18 місяців [1, 2]. У пацієнтів з гліомою розвивається глибока локальна і генералізована імуносупресія, котра є відмітною характеристикою цього захворювання. Причинами локальної (в межах головного мозку) імуносупресії за умов розвитку гліоми вважають паракринну дію синтезованих пухлинними клітинами імуносупресивних цитокінів та простагландинів, котрі викликають функціональну поляризацію пухлино-асоційованих фагоцитів до проти-запального, пропухлинного фенотипу. Клітини імунної системи з таким функціональним профілем сприяють пухлинному ангіогенезу, підтримують життєздатність стовбурових пухлинних клітин, забезпечують формування лікарської резистентності злоякісного новоутворення [3]. Тригерні механізми і характер системної імуносупресії в умовах розвитку гліом практично не досліджені, оскільки цитокіновий профіль сироватки крові за розвитку цих злоякісних новоутворень найчастіше не відрізняється від такого у здоровому організмі. Виявлено значні порушення кількісних і функціональних характеристик Т-клітинної ланки імунореактивності: відносна кількість циркулюючих CD4⁺ Т-лімфоцитів знижена до показників, властивих хворим з набутим імунodefіцитом, а серед субпопуляцій значну частину становлять регуляторні Т-клітини [4]. Ще одним типовим критерієм системної імуносупресії за розвитку гліом є нейтрофілія. Збільшена частка циркулюючих нейтрофілів, а також збільшення кількісного співвідношення циркулюючих нейтрофілів і лімфоцитів (≥ 4) вважаються негативними прогностични-

ми критеріями розвитку цього захворювання [5, 6]. Однак, функціональні властивості циркулюючих нейтрофілів за умов розвитку гліом не охарактеризовані. Істотних змін зазнають також кількісні характеристики циркулюючих моноцитів. Саме збільшення частки циркулюючих мононуклеарних фагоцитів з фенотипом незрілих клітин вважають однією з причин зростання кількості регуляторних Т-лімфоцитів, особливо на пізніх стадіях розвитку гліом [7]. При цьому дані стосовно функціонального профілю моноцитів периферичної крові в організмі з гліомою в літературі практично відсутні. Виявлено, що співкультивування моноцитів з клітинами гліоми *in vitro* спричиняє їх диференціювання на мієлоїдні супресорні клітини (Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSC). Зважаючи на відсутність змін цитокінового профілю у сироватці крові в умовах росту гліом, висловлюється припущення, що на ранніх стадіях росту злоякісного новоутворення циркулюючі фагоцити рекрутуються у ділянку пухлинного росту, де під впливом екзосом, що виділяються стовбуровими пухлинними клітинами, набувають пропухлинного функціонального профілю і далі повертаються у циркуляцію й ініціюють системну імуносупресію [8, 9].

Метою цієї роботи було визначити фенотипово-функціональні характеристики циркулюючих фагоцитів у щурів з гліомою С6.

Матеріали та методи досліджень. Дослідження проведені на білих нелінійних статевозрілих щурах масою 40–50 г розведення віварію ННЦ "Інституту біології та медицини" КНУ імені Тараса Шевченка. Після рандомізації за вагою тварини були поділені на дві групи по вісім тварин у кожній: 1 група – інтактні тварини,